






Process for the preparation of a medical implant

Patent number: DE10106546
Publication date: 2002-08-22
Inventor: PRIEWE JOERG (DE)
Applicant: ETHICON GMBH (DE)
Classification:
- international: **A61L31/06; A61L31/10; A61L31/14; A61L31/04; A61L31/08; A61L31/14; (IPC1-7): A61L27/56; A61L27/00; A61L27/52**
- european: A61L31/06; A61L31/10; A61L31/14F; A61L31/14H
Application number: DE20011006546 20010213
Priority number(s): DE20011006546 20010213

Also published as:

 WO02064184 (A3)
 WO02064184 (A2)
 EP1359954 (A3)
 EP1359954 (A2)
 US2004091603 (A1)

Report a data error here

Abstract of **DE10106546**

In a process for the preparation of a medical implant which has a porous e.g. polymer-based basic structure, and at least one hydrogel element containing polyethylene oxide and/or polyethylene glycol, an aqueous solution, aqueous liquid mixture or melt which contains polyethylene oxide and/or polyethylene glycol, is applied at least regionally to the basic structure. A cross linking is carried out by irradiation with gamma rays to produce a hydrophilic hydrogel.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 06 546 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 L 27/56
A 61 L 27/00
A 61 L 27/52

②① Aktenzeichen: 101 06 546.9
②② Anmeldetag: 13. 2. 2001
④③ Offenlegungstag: 22. 8. 2002

DE 101 06 546 A 1

⑦① Anmelder:
Ethicon GmbH, 22851 Norderstedt, DE

⑦④ Vertreter:
Uëxküll & Stolberg, 22607 Hamburg

⑦② Erfinder:
Priewe, Jörg, Dr., 24114 Kiel, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
US 51 71 264 A

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren zum Herstellen eines medizinischen Implantats

⑤⑦ Bei einem Verfahren zum Herstellen eines medizinischen Implantats, das eine porige Grundstruktur, z. B. auf Polymerbasis, und mindestens ein Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltendes Hydrogel-Element aufweist, wird eine wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze, die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthält, zumindest in Teilbereichen auf die Grundstruktur aufgebracht. Durch Bestrahlung mit Gammastrahlen wird eine Vernetzung zu einem hydrophilen Hydrogel durchgeführt.

DE 101 06 546 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft eine Verfahren zum Herstellen eines medizinischen Implantats, das eine porige Grundstruktur und mindestens ein Hydrogel-Element aufweist.

[0002] Porige Implantate finden eine weite Anwendung in der Medizintechnik, z. B. als Netze zur Reparation von Bauchwanddefekten wie Hernien, als Bänder in haltender Funktion zur Behandlung von Stressinkontinenz oder als Stents. Derartige Implantate haben vielfach eine flexible Grundstruktur auf Polymerbasis, aber auch Metalle kommen als Material in Frage (z. B. bei Stents).

[0003] Häufig verwendete Materialien wie Polypropylen, Polyvinylidenfluorid, Polytetrafluorethylen, Polyethylen, Polyetherester und andere zeichnen sich dadurch aus, dass sie chemisch relativ inert sind, aber keine einfachen Möglichkeiten bieten, die Oberfläche zu modifizieren, da entweder keine reaktiven Gruppen vorhanden sind oder die Oberflächen für langzeitstabile Beschichtungen zu glatt sind. Ferner kann es vorkommen, dass sich bei Versuchen zur Oberflächenmodifikation die Eigenschaften des Grundgerüsts des Polymermaterials stark ändern (z. B. durch Temperaturschrumpfung oder Lösungsmittelleffekte), so dass es fraglich ist, ob sich das Grundgerüst bezüglich seiner mechanischen Eigenschaften noch genauso gut verhält wie das oft jahrelang optimierte und bekannte Ausgangsmaterial.

[0004] Allerdings haben diese implantierbaren Polymere für einige Anwendungen unerwünschte Eigenschaften. Sie können zur Verkalkung, zu Gewebereaktionen, zu Verklebungen mit inneren Organen, zur Zellproliferation (z. B. bei Polymerstents, aber auch bei metallischen Stents) oder einfach zur mechanischen Beanspruchung und sogar Schädigung benachbarter Gewebe führen.

[0005] Polyethylenglykole (PEG) und Polyethylenoxide (PEO) sind schon lange Zeit in der kosmetischen, medizintechnischen und pharmazeutischen Industrie bekannt und zeichnen sich durch gute Biokompatibilität, geringe Immunogenität und vor allem durch antiadhesives Verhalten aus. Beispielsweise werden PEG-modifizierte Liposomen als Wirkstoffträger verwendet, da die geringe Plasmaproteinadsorption auf derartigen Vesikeln verhindert, dass die Teilchen vom Immunsystem erkannt und opsoniert werden. Diese Eigenschaften auch für Biomaterialien zu nutzen, wird deshalb schon seit längerer Zeit versucht. Meist werden zuerst funktionelle Gruppen erzeugt, z. B. OH-Gruppen über Permanganat/Schwefelsäure, die dann mit PEG-Epoxiden umgesetzt werden können. Oder man versucht, noch vorher Polyamine auf den zuvor oxidierten Oberflächen zu koppeln (Bergström et al., S. 195–204 in Polymer Biomaterials in Solution, as Interfaces and as Solids, Eds: Cooper, Bamford, Tsuruta, VSP BV 1995 Utrecht), um dann PEG oder PEO zu koppeln. Auf jeden Fall sind diese Verfahren relativ aufwendig, erfordern kostspielige Synthesen von reaktiven Kopplungspolymeren oder deren Kauf, mehrere Synthesen und Reinigungsstufen und eine Kopplung auf dem zuvor funktionalisierten Implantat.

[0006] Ähnlich sind aus der WO 91/15952 gasdurchlässige Implantate bekannt, bei denen durch Plasmaätzen in Ammoniak funktionelle Amingruppen an eine Siloxan-Oberfläche gebunden werden. Die Amingruppen tragen über kovalente Bindungen PEO-Ketten. An die PEO-Ketten werden bioaktive Moleküle gekoppelt.

[0007] Die EP 0 103 290 beschreibt Lösungen kurzkettiger Polyethylenglykole und Polypropylenglykole und deren Copolymere mit einem Molekulargewicht kleiner als 20.000, die Verwachsungen im Bauchraum verhindern können. Es werden Formkörper offenbart, die durch chemische Vernetzung von Gelatine mit Formaldehyd gefertigt werden.

Zur Herstellung von langzeitstabilen Formkörpern eignet sich vernetzte Gelatine jedoch nicht, da sie abgebaut wird.

[0008] Aus der US 5 634 943 ist ein in einen Patienten injizierbares Gel bekannt, das als Gewebeersatz dienen kann. Das Gel wird hergestellt, indem Polyethylenoxid in einer Kochsalzlösung aufgelöst, mit Argon begast und einer Gammastrahlung ausgesetzt wird, um das Polymer zu vernetzen und gleichzeitig zu sterilisieren.

[0009] Es ist Aufgabe der Erfindung, ein einfach anzuwendendes Verfahren zum Herstellen eines medizinischen Implantats zu schaffen, das eine porige Grundstruktur und mindestens ein Hydrogel-Element aufweist. Dabei sollen die bewährte Grundstruktur des Implantats und deren mechanische Eigenschaften zumindest weitgehend beibehalten werden, ohne dass Hilfsstoffe wie Polymerisationsstarter, Primer oder Oxidationsmittel zur Oberflächenvorbehandlung verwendet werden müssen.

[0010] Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

[0011] Das mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte medizinische Implantat weist eine porige Grundstruktur und mindestens ein Hydrogel-Element auf, das Polyethylenoxid (PEO) und/oder Polyethylenglykol (PEG) enthält. Die Grundstruktur ist vorzugsweise flexibel. Bei dem Verfahren wird eine wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze, die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthält, zumindest in Teilbereichen auf die Grundstruktur aufgebracht (z. B. durch Beschichten oder Eintauchen), und durch Bestrahlung mit Gammastrahlen wird eine Vernetzung zu einem hydrophilen Hydrogel durchgeführt. Als Hydrogel-Element kommen insbesondere eine zumindest teilweise Beschichtung der Grundstruktur oder ein an der Grundstruktur befestigter Formkörper in Frage. Im letzteren Fall ist der Formkörper vorzugsweise durch zumindest teilweises Einbetten eines Bereichs der Grundstruktur in den Formkörper befestigt.

[0012] Die Grundstruktur weist vorzugsweise Polymere, Metalle, anorganische Gläser und/oder anorganische Keramiken auf. Implantate auf Polymerbasis wurden bereits erwähnt. Anorganische Gläser und Keramiken können in der Grundstruktur z. B. als flexible Fasern vorliegen. Stents werden vielfach mit metallischen Grundstrukturen gefertigt, die vorzugsweise flexibel sind, aber auch im plastischen Bereich deformierbar.

[0013] Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass sich mit dem erfindungsgemäßen Verfahren biokompatible, langzeitstabile PEO- oder PEG-Hydrogel-Formkörper oder -Beschichtungen sogar auf strahlenempfindliche Polymere wie z. B. Netze aus Polypropylen aufbringen lassen, die dem Implantat ganz neue Eigenschaften verleihen, ohne dass dabei die mechanischen Eigenschaften der Grundstruktur, wie Reißkraft oder Elastizität, wesentlich verändert werden. So reicht z. B. ein einfacher Sterilisationsgang mittels Bestrahlung mit Gammastrahlen in einer Cobalt-60-Apparatur aus, um ein stabiles biokompatibles Polyethylenoxid-Hydrogel zu erzeugen, ohne dabei ein bekanntermaßen gegen Gammastrahlen empfindliches Band aus Polypropylen merklich zu schädigen. Eine Schutzgasatmosphäre ist dazu nicht notwendig.

[0014] Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, dass die Hydrogel-Elemente in der Regel ohne zusätzliche Behandlung oder Oberflächenmodifikation der Grundstruktur auf die Grundstruktur aufgebracht werden können. Da die Hydrogel-Elemente vernetzt werden, wenn sie sich an der Grundstruktur befinden, ist das jeweilige Hydrogel-Element in der Regel mechanisch mit der Grundstruktur verbunden oder verzahnt. Daher eignet sich

das Verfahren für eine Vielzahl von Materialarten für die Grundstruktur mit ganz unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften.

[0015] Bei einer Ausgestaltung des Verfahrens wird die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze an der Grundstruktur vor der Bestrahlung zumindest teilweise mit Folie umgeben. Die Folie dient dabei als eine Art Form und kann gegebenenfalls nach der Bestrahlung, d. h. nach der Vernetzung des Hydrogels, entfernt werden. Für die Folie sind verschiedenartige Ausgestaltungen denkbar. So kann die Folie nicht resorbierbar sein (z. B. aus Polyethylen oder Polypropylen), aber auch resorbierbar (z. B. aus Poly-p-dioxan). Während die Folie im ersteren Fall vorzugsweise mechanisch entfernt wird, kann sie im letzteren Fall z. B. durch Hydrolyse abgebaut werden, auch nach Implantation in den Körper eines Patienten.

[0016] Es ist möglich, die Grundstruktur vor dem Aufbringen der Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltenden wässrigen Lösung, wässrigen flüssigen Mischung oder Schmelze bereichsweise mit einer Hilfsbeschichtung zu belegen, die vorzugsweise ein Monomer, Oligomer oder Polymer enthält. Vorzugsweise wird dann die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze auf einen von der Hilfsbeschichtung freien Bereich der Grundstruktur aufgebracht. So kann z. B. die Hilfsbeschichtung so dick sein, dass sich auf den von der Hilfsbeschichtung belegten Bereichen der Grundstruktur beim Eintauchen in eine Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze keine Bestandteile für das Hydrogel ablagern, so dass die Grundstruktur an diesen Stellen nach der Bestrahlung frei von Hydrogel-Elementen ist. Die Hilfsbeschichtung kann nach der Bestrahlung entfernt werden, vorzugsweise durch alkalische Hydrolyse, saure Hydrolyse oder den Einsatz eines Lösungsmittels. Es ist auch denkbar, eine Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze über einer derartigen Hilfsbeschichtung aufzubringen; nach dem Vernetzen und dem Entfernen der Hilfsbeschichtung befindet sich dann ein Hohlraum zwischen den betreffenden Hydrogel-Elementen und der Grundstruktur bzw. im Inneren der Hydrogel-Elemente.

[0017] Vorzugsweise enthält die wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze ein Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht größer als 20.000, vorzugsweise größer als 100.000 und besonders bevorzugt größer als 1.000.000. In der Regel ist die zum Vernetzen der Hydrogel-Elemente erforderliche Energiedosis an Gammastrahlung um so geringer, je größer das Molekulargewicht der Ausgangssubstanzen ist. Ein höheres Molekulargewicht hat daher eine geringere Strahlenbelastung für das Material der Grundstruktur zur Folge.

[0018] Die Energiedosis bei der Bestrahlung ist vorzugsweise kleiner als 100 kGy und kann z. B. im Bereich von 20 kGy bis 30 kGy liegen. So geht beispielsweise die Reißkraft von Polypropylen, das von Natur aus ziemlich strahlenempfindlich ist, bei einer Energiedosis von 20 kGy bis 30 kGy, wie sie auch für Sterilisationszwecke verwendet wird, lediglich auf 60% des Ausgangswerts zurück. Eine Grundstruktur aus Polypropylen wird also unter derartigen Bedingungen nicht schwerwiegend geschädigt. Die Bestrahlung kann z. B. mit ^{60}Co -Gammastrahlung durchgeführt werden.

[0019] Vorzugsweise weist mindestens ein Hydrogel-Element mindestens eine der folgenden Substanzen (zusätzlich zu PEG und/oder PEO) auf: hydrophile Polymere, Tenside,

Zucker, Polyzucker, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyethylmethacrylate, Poly-n-isopropylacrylamid, Polyvinylpyrrolidon. Derartige Substanzen, durch die sich die Eigenschaften der Hydrogel-Elemente verbessern lassen, können z. B. über die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze bereits vor der Vernetzung, aber auch nachträglich in die Hydrogel-Elemente eingebracht werden. Ferner können die Hydrogel-Elemente Substanzen wie resorbierbare hydrophobe Polymere oder Polyhydroxysäuren, Polylactid, Polyglycolid, Polyhydroxybuttersäuren, Polydioxanone, Polyhydroxyvaleriansäuren, Polyorthoester, Polyphosphazene, Poly-ε-caprolactone, Polyphosphate, Polyphosphonate, Polyurethane und/oder Polycyanacrylate sowie Mischungen und/oder Copolymere der vorgenannten Substanzen aufweisen. Derartige Substanzen lassen sich z. B. in Form von Partikeln bereits vor der Vernetzung in die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze einbringen.

[0020] Das Implantat kann an der Luft oder in einem anderen Gas, wie z. B. Stickstoff oder Argon, über Gefrier-trocknung oder durch Trocknung am kritischen Punkt getrocknet werden.

[0021] Das Verfahren der Trocknung am kritischen Punkt ist bei der Probenpräparation zur Elektronenmikroskopie weit verbreitet, um biologisches Material, wie z. B. Zellen, unter Erhaltung der Struktur schonend zu trocknen. Dazu wird zunächst das Wasser in der Probe durch eine Flüssigkeit ersetzt, die mit Wasser und Kohlendioxid mischbar ist, z. B. Ethanol, Methanol, Amylacetat oder Aceton. Diese Flüssigkeit wird danach mit flüssigem Kohlendioxid ausgetauscht. Kohlendioxid hat einen kritischen Punkt mit gut handbaren und probenverträglichen Temperatur- und Druckbedingungen (ca. 31°C bzw. 74 bar). Wenn die Probe nun am kritischen Punkt von Kohlendioxid getrocknet wird, geht das flüssige Kohlendioxid praktisch ohne Volumenvergrößerung in den gasförmigen Zustand über, also in einer für die Probe sehr schonenden Weise.

[0022] Für die Grundstruktur des Implantats sind viele Grundformen denkbar, wie bereits angedeutet. So kann die Grundstruktur z. B. als Netz, Band, Folienband, gelochte Folie, rundgestrickter Schlauch, gelochter Schlauch, gelochtes Rohr oder Stent (Polymerstent, Metallstent) gestaltet sein. Die Form richtet sich nach der Anwendung des Implantats, z. B. als Netz zur Hernienreparation, als Band zur Unterstützung der mittleren Urethra, als Stent oder als künstliches Gefäß.

[0023] Die Grundstruktur kann ein nicht resorbierbares oder ein langsam resorbierbares Polymer aufweisen, wobei die Grundstruktur vorzugsweise mindestens ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Polymer aufweist: Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyacrylamide, Polyethylene, Polypropylene, Polyvinylacetate, Polyethylen-co-vinylacetate, Polyharnstoffe, Polyester, Polyetherester, Polyamide, Polyimide, Polyaminosäuren, Pseudopolyaminosäuren, Terephthalsäure enthaltende Polyester, teilfluorierte Polyalkene, perfluorierte Polyalkene, Polyperfluorethen, Polyvinylidenfluorid, Polycarbonate, Polyaryletherketone. Copolymere oder Mischformen sind ebenfalls denkbar. Die Grundstruktur kann aber auch ein resorbierbares Polymer enthalten, z. B. Polyhydroxysäuren, Polylactid, Polyglycolid, Polyhydroxybuttersäuren, Polydioxanone, Polyhydroxyvaleriansäuren, Polyorthoester, Polyphosphazene, Poly-ε-caprolactone, Polyphosphate, Polyphosphonate, Polyurethane, Polycyanacrylate. Auch hierbei sind Copolymere oder Mischungen möglich.

[0024] Bevorzugte Dicken für die Hydrogel-Elemente lie-

gen im Bereich von 0,025 mm bis 20 mm. Die Grundstruktur kann z. B. zumindest in Teilbereichen in mindestens ein Hydrogel-Element eingebettet werden. Um z. B. einen Hydrogel-Körper mit einem Implantatnetz zu verbinden, ist es auch denkbar, eine als Netzstück ausgestaltete Grundstruktur vollständig in Hydrogel einzuschließen und danach auf ein herkömmliches Implantatnetz aufzunähen.

[0025] Hydrogele, die PEO oder PEG enthalten, wirken antiadhesiv. Bei einem Implantat kann diese Eigenschaft besonders dann genutzt werden, wenn ein Hydrogel-Element als zumindest teilweise Beschichtung der Grundstruktur ausgestaltet ist.

[0026] Bei herkömmlichen Stents, die eine antiadhäsive oder antiproliferierende Beschichtung enthalten, besteht häufig das Problem, dass die Beschichtung beim Expandieren des Stents abspringt. Wenn der Stent dagegen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren mit Hydrogel beschichtet oder umschlossen wird, passt sich das Hydrogel, bedingt durch seine Elastizität, leicht der Oberflächenänderung beim Expandieren des Stents an. Ähnliches gilt für chirurgische Polymernetze, die während und nach der Implantation besonderen mechanischen Beanspruchungen bezüglich Biegung und Dehnung ausgesetzt sind.

[0027] Ein Hydrogel-Element, das als an der Grundstruktur befestigter Formkörper ausgestaltet ist, eignet sich z. B. zum Aufnehmen von Wirkstoffen. Bei einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird in mindestens ein Hydrogel-Element mindestens ein Wirkstoff (vorzugsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe: Wachstumsfaktoren, Cytostatika, Antibiotika, Hormone, Heparin, Wachstumshemmer, Antimykotika, Antiphlogistika, Gynäkologika, Urologika) und/oder mindestens ein Kontrastmittel (vorzugsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe: Röntgen-Kontrastmittel, Ultraschall-Kontrastmittel, Nahinfrarot-Kontrastmittel, Magnetresonanz-Kontrastmittel) eingebracht. Dies kann, je nach Wirkstoff, gegebenenfalls bereits vor dem Vernetzen erfolgen, indem der betreffende Wirkstoff der wässrigen Lösung, wässrigen flüssigen Mischung oder Schmelze, die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthält, beigemischt wird, oder nach dem Vernetzen des Hydrogels. Ferner kann z. B. ein Kontrastmittel in einem Hydrogel-Element eingeschlossen werden. Es ist auch denkbar, ein Hydrogel-Element so zu gestalten, dass ein Kontrastmittel und/oder ein Wirkstoff aus dem Hydrogel-Element kontrolliert freigesetzt wird, z. B. nach einem vorgegebenen Zeitschema nach dem Einsetzen des Implantats in einen Patienten, um so eine diagnostische bzw. therapeutische Wirkung zu entfalten.

[0028] Die folgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

[0029] Es wurde eine 2%-ige wässrige Polyethylenoxid-Lösung ($M_w = 2.000.000$) hergestellt. Diese wurde in einem üblichen Sterilisationsgang in eine Cobalt-60-Anlage gegeben (Bestrahlung mit ca. 25 kGy). Gleichzeitig wurde zur Kontrolle ein von Polyethylen-Folie umgebenes Polypropylen-Band (TVT® von Ethicon GmbH) bestrahlt. Nach der Bestrahlung hatte sich ein stabiles Hydrogel gebildet. Weder das Polypropylen-Band noch die Polyethylen-Folie (Flexibilität, Reißkraft, Farbe) ließen eine merkliche Schädigung erkennen.

Beispiel 2

[0030] Es wurde eine 5%-ige (w/w) wässrige Polyethylenoxid-Lösung ($M_w = 2.000.000$) hergestellt. Diese Lösung

wurde in einen Polyethylen-Folienschlauch gegeben, der im flachen Zustand eine Breite von 1,3 cm besaß, einseitig thermisch verschlossen war und in den ein etwa 1,1 cm breites Polypropylen-Netzstück (Länge ca. 3 cm, aus TVT®, Ethicon GmbH) plazierte wurde. Anschließend wurde die offene Schlauchseite ebenfalls thermisch verschweißt. Der Schlauch wurde in ein leeres autoklavierbares Glasgefäß gegeben. Nach einem üblichen Sterilisationsgang in der Cobalt-60-Anlage (ca. 25 kGy) war der Netzstreifen teilweise mit Hydrogel beschichtet; gleichzeitig wurde recht viel freie Flüssigkeit beobachtet.

Beispiel 3

[0031] Es wurde eine 2%-ige (w/w) wässrige Polyethylenoxid-Lösung ($M_w = 2.000.000$) hergestellt und für eine halbe Stunde im Stickstoffstrom von Sauerstoff befreit. Diese Lösung wurde in einen Polyethylen-Folienschlauch gegeben, der flach eine Breite von 1,3 cm besaß, einseitig thermisch verschlossen war und in den ein etwa 1,1 cm breites Polypropylen-Netzstück (Länge ca. 3 cm, aus TVT®, Ethicon GmbH) plazierte wurde. Anschließend wurde die offene Schlauchseite ebenfalls thermisch verschweißt. Der Schlauch wurde in ein leeres autoklavierbares Glasgefäß gegeben. Nach einem üblichen Sterilisationsgang in der Cobalt-60-Anlage (ca. 25 kGy) war der Netzstreifen teilweise mit Hydrogel belegt; gleichzeitig wurde recht viel freie Flüssigkeit beobachtet.

Beispiel 4

[0032] Es wurde eine 2%-ige (w/w) wässrige Polyethylenoxid-Lösung ($M_w = 2.000.000$) hergestellt und für eine halbe Stunde im Stickstoffstrom von Sauerstoff befreit. Diese Lösung wurde in einen Polyethylen-Folienschlauch gefüllt, der flach eine Breite von 1,3 cm besaß, einseitig thermisch verschlossen war und in den ein etwa 1,1 cm breites Polypropylen-Netzstück (Länge ca. 3 cm, aus TVT®, Ethicon GmbH) plazierte wurde. Anschließend wurde die offene Schlauchseite ebenfalls thermisch verschweißt. Der Schlauch wurde in ein mit 40 ml Wasser gefülltes autoklavierbares Glasgefäß gegeben. Nach einem üblichen Sterilisationsgang in der Cobalt-60-Anlage (ca. 25 kGy) war der Netzstreifen fast vollständig mit Hydrogel umgeben, es lag kaum freie Flüssigkeit vor. Die Gelschicht hatte eine Dicke von ca. 3 mm.

Beispiel 5

[0033] Es wurde eine 5%-ige (w/w) wässrige Polyethylenoxid-Lösung ($M_w = 2.000.000$) hergestellt. Diese Lösung wurde in einen Polyethylen-Folienschlauch gefüllt, der flach eine Breite von 1,3 cm besaß, einseitig thermisch verschlossen war und in den ein etwa 1,1 cm breites Polypropylen-Netzstück (Länge ca. 3 cm, aus TVT®, Ethicon GmbH) plazierte wurde. Anschließend wurde die offene Schlauchseite ebenfalls thermisch verschweißt. Der Schlauch wurde in ein mit 40 ml Wasser gefülltes autoklavierbares Glasgefäß gegeben. Nach einem üblichen Sterilisationsgang in der Cobalt-60-Anlage (ca. 25 kGy) war der Netzstreifen fast vollständig mit Hydrogel umgeben, es lag kaum freie Flüssigkeit vor.

Beispiel 6

[0034] Es wurde eine 2%-ige (w/w) wässrige Polyethylenoxid-Lösung ($M_w = 2.000.000$) hergestellt. Diese Lösung wurde in einen Polyethylen-Folienschlauch gegeben, der

flach eine Breite von 1,3 cm besaß, einseitig thermisch verschlossen war und in den ein etwa 1,1 cm breites Polypropylen-Netzstück (Länge ca. 3 cm, aus TVT®, Ethicon GmbH) plazierte wurde. Anschließend wurde die offene Schlauchseite ebenfalls thermisch verschweißt. Der Schlauch wurde in ein mit 40 ml Wasser gefülltes autoklavierbares Glasgefäß gegeben. Nach einem üblichen Sterilisationsgang in der Cobalt-60-Anlage (ca. 25 kGy) war der Netzstreifen fast vollständig mit Hydrogel umgeben, es lag praktisch keine freie Flüssigkeit vor.

Beispiel 7

[0035] Es wurde eine 2%-ige (w/w) wässrige Polyethylenoxid-Lösung (Mw = 2.000.000), die zusätzlich 20% Tensid ("Pluronic F127", BASF) enthielt, hergestellt. Diese Lösung wurde kalt in einen Polyethylen-Folienschlauch gefüllt, der flach eine Breite von 1,3 cm besaß, einseitig thermisch verschlossen war und in den ein etwa 1,1 cm breites Polypropylen-Netzstück (Länge ca. 3 cm, aus TVT®, Ethicon GmbH) plazierte wurde. Anschließend wurde die offene Schlauchseite ebenfalls thermisch verschweißt. Der Schlauch wurde in ein mit 40 ml Wasser gefülltes autoklavierbares Glasgefäß gegeben. Nach einem üblichen Sterilisationsgang in der Cobalt-60-Anlage (ca. 25 kGy) war der Netzstreifen mit Hydrogel umgeben.

Beispiel 8

[0036] Es wurde eine 2%-ige (w/w) wässrige Polyethylenoxid-Lösung (Mw = 2.000.000) hergestellt. Diese Lösung wurde kalt in einen Polyethylen-Folienschlauch gegeben, der flach eine Breite von 1,3 cm besaß, einseitig thermisch verschlossen war und in den ein etwa 1,1 cm breites teilresorbierbares Netzstück von ca. 3 cm Länge aus Vypro®, Ethicon GmbH (Kompositnetz aus einem Polyglykolid-co-Lactid 90/10 und Polypropylen) plazierte wurde. Anschließend wurde die offene Schlauchseite ebenfalls thermisch verschweißt. Der Schlauch wurde in ein mit 40 ml Wasser gefülltes autoklavierbares Glasgefäß gegeben. Nach einem üblichen Sterilisationsgang in der Cobalt-60-Anlage (ca. 25 kGy) war der Netzstreifen mit Hydrogel umgeben.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen eines medizinischen Implantats, das eine porige Grundstruktur, die vorzugsweise flexibel ist, und mindestens ein Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltendes Hydrogel-Element aufweist, wobei eine wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze, die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthält, zumindest in Teilbereichen auf die Grundstruktur aufgebracht wird und durch Bestrahlung mit Gammastrahlen eine Vernetzung zu einem hydrophilen Hydrogel durchgeführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur mindestens eines der aus der folgenden Gruppe ausgewählten Materialien aufweist: Polymere, Metalle, anorganische Gläser, anorganische Keramiken.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Hydrogel-Element als zumindest teilweise Beschichtung der Grundstruktur ausgestaltet ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Hydrogel-Element als an der Grundstruktur befestigter Formkörper

per ausgestaltet ist, wobei der Formkörper vorzugsweise durch zumindest teilweises Einbetten eines Bereichs der Grundstruktur in den Formkörper befestigt ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze an der Grundstruktur vor der Bestrahlung zumindest teilweise mit Folie umgeben wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Folie nach der Bestrahlung entfernt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur vor dem Aufbringen der Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltenden wässrigen Lösung, wässrigen flüssigen Mischung oder Schmelze bereichsweise mit einer Hilfsbeschichtung belegt wird, die vorzugsweise ein Monomer, Oligomer oder Polymer enthält.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol enthaltende wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze auf einen von der Hilfsbeschichtung freien Bereich der Grundstruktur aufgebracht wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Hilfsbeschichtung nach der Bestrahlung entfernt wird, vorzugsweise durch alkalische Hydrolyse, saure Hydrolyse oder den Einsatz eines Lösungsmittels.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung, wässrige flüssige Mischung oder Schmelze ein Polyethylenoxid und/oder Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht größer als 20.000, vorzugsweise größer als 100.000 und besonders bevorzugt größer als 1.000.000 enthält.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Hydrogel-Element mindestens eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte Substanz aufweist: hydrophile Polymere, Tenside, Zucker, Polyzucker, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyethylmethacrylate, Poly-n-isopropylacrylamid, Polyvinylpyrrolidon; resorbierbare hydrophobe Polymere, Polyhydroxysäuren, Polylactid, Polyglykolid, Polyhydroxybuttersäuren, Polydioxanone, Polyhydroxyvaleriansäuren, Polyorthoester, Polyphosphazene, Poly-ε-caprolactone, Polyphosphate, Polyphosphonate, Polyurethane, Polycyanacrylate, Mischungen der vorgenannten Substanzen, Copolymere der vorgenannten Substanzen.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Energiedosis bei der Bestrahlung kleiner als 100 kGy ist und vorzugsweise im Bereich von 20 kGy bis 30 kGy liegt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestrahlung mit ⁶⁰Co-Gammastrahlung durchgeführt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat an der Luft getrocknet wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat durch Trocknung am kritischen Punkt getrocknet wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur als eine der aus der folgenden Gruppe ausgewählten Formen gestaltet ist: Netz, Band, Folienband, gelochte Folie,

rundgestrickter Schlauch, gelochter Schlauch, gelochtes Rohr, Stent.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat als ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Implantat gestaltet ist: Netze zur Hernienreparation, Bänder zur Unterstützung der mittleren Urethra, Stents, künstliche Gefäße.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur ein nicht resorbierbares oder ein langsam resorbierbares Polymer aufweist, wobei die Grundstruktur vorzugsweise mindestens ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Polymer aufweist: Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyacrylamide, Polyethylene, Polypropylene, Polyvinylacetate, Polyethylen-co-vinylacetate, Polyharnstoffe, Polyester, Polyetherester, Polyamide, Polyimide, Polyaminosäuren, Pseudopolyaminosäuren, Terephtalsäure enthaltende Polyester, teilfluorierte Polyalkene, perfluorierte Polyalkene, Polyperfluorethen, Polyvinylidenfluorid, Polycarbonat, Polyaryletherketone, Mischungen der vorgenannten Substanzen, Copolymere der vorgenannten Substanzen.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur ein resorbierbares Polymer aufweist, wobei die Grundstruktur vorzugsweise mindestens ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Polymer aufweist: Polyhydroxysäuren, Polylactid, Polyglycolid, Polyhydroxybuttersäuren, Polydioxanone, Polyhydroxyvaleriansäuren, Polyorthoester, Polyphosphazene, Poly-ε-caprolactone, Polyphosphate, Polyphosphonate, Polyurethane, Polycyanacrylate, Mischungen der vorgenannten Substanzen, Copolymere der vorgenannten Substanzen.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Hydrogel-Element eine Dicke im Bereich von 0,025 mm bis 20 mm hat.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundstruktur zumindest in Teilbereichen in mindestens ein Hydrogel-Element eingebettet wird.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass eine als Netzstück ausgestaltete Grundstruktur in Hydrogel eingeschlossen wird und danach mit einem herkömmlichen Implantatnetz verbunden, vorzugsweise darauf aufgenäht, wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass in mindestens ein Hydrogel-Element mindestens ein Wirkstoff, vorzugsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe: Wachstumsfaktoren, Cytostatika, Antibiotika, Hormone, Heparin, Wachstumshemmer, Antimykotika, Antiphlogistika, Gynäkologika, Urologika, und/oder mindestens ein Kontrastmittel, vorzugsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe: Röntgen-Kontrastmittel, Ultraschall-Kontrastmittel, Nahinfrarot-Kontrastmittel, Magnetresonanz-Kontrastmittel, eingebracht wird.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Kontrastmittel in mindestens einem Hydrogel-Element eingeschlossen wird.

25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Kontrastmittel und/oder mindestens ein Wirkstoff aus mindestens einem Hydrogel-Element kontrolliert freisetzbar ist.